



⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 198 17 461 A 1

⑳ Aktenzeichen: 198 17 461.6
㉑ Anmeldetag: 20. 4. 98
㉒ Offenlegungstag: 21. 10. 99

⑤ Int. Cl.⁶:
C 07 C 311/21
C 07 C 311/18
C 07 D 213/24
C 12 N 9/99
A 61 K 31/165
A 61 K 31/18
A 61 K 31/395
C 07 D 227/02
C 07 D 247/00

DE 198 17 461 A 1

㉓ Anmelder:
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

㉔ Erfinder:
Lubisch, Wilfried, Dr., 68159 Mannheim, DE; Möller,
Achim, Dr., 67269 Grünstadt, DE; Treiber,
Hans-Jörg, Dr., 68782 Brühl, DE; Knopp, Monika,
Dr., 68161 Mannheim, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤4 Neue substituierte Benzamide, deren Herstellung und Anwendung

BEST AVAILABLE COPY

DE 198 17 461 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzamide, die Inhibitoren von Enzymen, insbesondere Cystein-Proteasen, wie Calpain (= Calcium dependant cysteine proteases) und dessen Isoenzyme und Cathepsine, zum Beispiel B und L, darstellen.

Calpaine stellen intrazelluläre, proteolytische Enzyme aus der Gruppe der sogenannten Cystein-Proteasen dar und werden in vielen Zellen gefunden. Calpaine werden durch erhöhte Kalziumkonzentration aktiviert, wobei man zwischen Calpain I oder μ -Calpain, das durch μ -molare Konzentrationen von Kalzium-Ionen aktiviert wird, und Calpain II oder m-Calpain, das durch m-molare Konzentrationen von Kalzium-Ionen aktiviert wird, unterscheidet (P. Johnson, *Int.J.Biochem.* 1990, 22(8), 811-22). Heute werden noch weitere Calpain-Isoenzyme postuliert (K. Suzuki et al., *Biol.Chem. Hoppe-Seyler*, 1995, 376(9), 523-9).

Man vermutet, daß Calpaine in verschiedenen physiologischen Prozessen eine wichtige Rolle spielen. Dazu gehören Spaltungen von regulatorischen Proteinen wie Protein-Kinase C, Cytoskelett-Proteine wie MAP 2 und Spektrin, Muskelproteine, Proteinabbau in rheumatoider Arthritis, Proteine bei der Aktivierung von Plättchen, Neuropeptid-Metabolismus, Proteine in der Mitose und weitere, die in M. J. Barrett et al., *Life Sci.* 1991, 48, 1659-69 und K. K. Wang et al., *Trends in Pharmacol.Sci.*, 1994, 15, 412-9 aufgeführt sind.

Bei verschiedenen pathophysiologischen Prozessen wurden erhöhte Calpain-Spiegel gemessen, zum Beispiel: Ischämien des Herzens (z. B. Herzinfarkt), der Niere oder des Zentralnervensystems (z. B. "Stroke"), Entzündungen, Muskeldystrophien, Katarakten der Augen, Verletzungen des Zentralnervensystems (z. B. Trauma), Alzheimer Krankheit usw. (siehe K. K. Wang, oben). Man vermutet einen Zusammenhang dieser Krankheiten mit erhöhten und anhaltenden intrazellulären Kalziumspiegeln. Dadurch werden Kalziumabhängige Prozesse überaktiviert und unterliegen nicht mehr der physiologischen Regelung. Dementsprechend kann eine Überaktivierung von Calpainen auch pathophysiologische Prozesse auslösen.

Daher wurde postuliert, daß Inhibitoren der Calpain-Enzyme für die Behandlung dieser Krankheiten nützlich sein können. Verschiedene Untersuchungen bestätigen dies. So haben Seung-Chyul Hong et al., *Stroke* 1994, 25(3), 663-9 und R. T. Bartus et al., *Neurological Res.* 1995, 17, 249-58 eine neuroprotektive Wirkung von Calpain-Inhibitoren in akuten neurodegenerativen Störungen oder Ischämien, wie sie nach Hirnschlag auftreten, gezeigt.

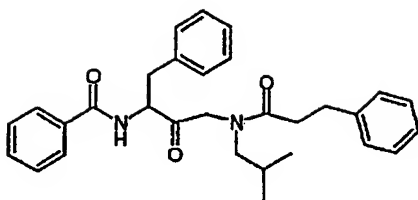
Ebenso nach experimentellen Gehirntraumata verbesserten Calpain-Inhibitoren die Erholung der auftretenden Gedächtnisleistungsdefizite und neuromotorischen Störungen (K. H. Saatman et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, 3428-3433). C. L. Edelstein et al., *Proc. Natl. cad. Sci. USA*, 1995, 92, 7662-6, fand eine protektive Wirkung von Calpain-Inhibitoren auf durch Hypoxie geschädigten Nieren. Yoshida, Ken Ischi et al., *Jap. Circ. J.* 1995, 59(1), 40-8, konnten günstige Effekte von Calpain-Inhibitoren nach cardialen Schädigungen aufzeigen, die durch Ischämie oder Reperfusion erzeugt wurden. Da Calpain-Inhibitoren die Freisetzung von dem β -AP4-Protein hemmen, wurde eine potentielle Anwendung als Therapeutikum der Alzheimer Krankheit vorgeschlagen (J. Higaki et al., *Neuron*, 1995, 14, 651-59). Die Freisetzung von Interleukin-1 α wird ebenfalls durch Calpain-Inhibitoren gehemmt (N. Watanabe et al., *Cytokine* 1994, 6(6), 597-601). Weiterhin wurde gefunden, daß Calpain-Inhibitoren cytotoxische Effekte an Tumorzellen zeigen (F. Shiba et al., 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25. 28. Sept., *Int.J.Oncol.* 5 (Suppl.), 1994, 381).

Weitere mögliche Anwendungen von Calpain-Inhibitoren sind in K. K. Wang, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 1994, 15, 412-8, aufgeführt.

Calpain-Inhibitoren sind in der Literatur bereits beschrieben worden. Überwiegend sind dies jedoch peptidische Inhibitoren. Viele bekannte reversible Inhibitoren von Cystein-Proteasen wie Calpain stellen allerdings peptidische Aldehyde dar, insbesondere dipeptidische und tripeptidische Aldehyde wie zum Beispiel Z-Val-Phe-H (MDL 28170) (S. Mehdi, *Trends in Biol. Sci.* 1991, 16, 150-3). Unter physiologischen Bedingungen haben peptidische Aldehyde den Nachteil, daß sie auf Grund der großen Reaktivität häufig instabil sind, schnell metabolisiert werden können und zu unspezifischen Reaktionen neigen, die die Ursache von toxischen Effekten sein können (J. A. Fehrentz und B. Castro, *Synthesis* 1983, 676-78).

Peptidische Keton-Derivate sind ebenfalls Inhibitoren von Cystein-Proteasen, insbesondere Calpaine. So sind zum Beispiel bei Serin-Proteasen Keton-Derivate als Inhibitoren bekannt, wobei die Keto-Gruppe von einer elektronenziehenden Gruppe wie CF_3 aktiviert wird. Bei Cystein-Proteasen sind Derivate mit durch CF_3 oder ähnlichen Gruppen aktivierte Ketone wenig oder nicht wirksam (M. R. Angelastro et al., *J. Med. Chem.* 1990, 33, 11-13). Bei Calpain konnten bisher nur Keton-Derivate, bei denen einerseits α -ständige Abgangsgruppen eine irreversible Hemmung verursachen und andererseits ein Carbonsäure-Derivat die Keto-Gruppe aktiviert, als gut wirksame Inhibitoren gefunden werden (siehe M. R. Angelastro et al., siehe oben; WO 92/11850; WO 92/12140; WO 94/00095 und WO 95/00535). Jedoch leiden sich viele dieser Inhibitoren von Peptiden ab (Zhaozhao Li et al., *J.Med.Chem.* 1993, 36, 3472-80; S. L. Harbenson et al., *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2918-29 und siehe oben M. R. Angelastro et al.).

Keton-Derivate, die eine Hetero-Gruppe in α -Stellung tragen, sind auch als Calpain-Inhibitoren beschrieben worden. So sind Schwefel-Derivate (s. EP 603 873) und Sauerstoff-Derivate bekannt (s. WO 95/15749 und R. E. Dolle et al., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 220-222), in denen diese Heteroatome in α -Stellung zum Keton stehen. Ketone, die in α -Stellung eine Amino oder Amido-Gruppe tragen sind ebenfalls bekannt, jedoch zumeist in von Peptiden abgeleitete Strukturen. So sind in EP 603 873 α -Amino-Reste, die einen Heterocyclus tragen, erwähnt worden. α -Amide sind ebenfalls mehrfach beschrieben worden: D. L. Flynn et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 4874-4881; S. Natarajan et al., *J. Enzym. Inhib.* 1988, 2, 91-97; J. D. Godfrey et al., *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3073-3075; GB 2 170 200; EP 159 156; EP 132 304; US 4 470 973 und JP 59033260. Zumeist sind die dort beschriebenen Derivate am Amid-Rest durch weitere Aminosäure-Derivate substituiert. Aber ebenfalls das Amid



wurde von D. L. Flynn et al. (s. oben) beschrieben. Allerdings sind keine Derivate aufgeführt, bei denen die Benzamid-Gruppe einen Substituenten trägt. Weiterhin sind die meisten Verbindungen als Inhibitoren des Angiotensin Converting Enzyms postuliert worden.

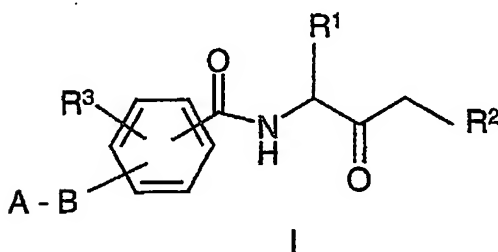
Ein analoges Sulfonamid, jedoch wieder ohne Substitution am Benzamid-Fragment, ist in R. F. Meyer et al., J. Med. Chem. 1982, 25, 996-996 auch als Inhibitor des Angiotensin Converting Enzyms beschrieben worden. In JP 06035142 (CA 121, 267626) wurden Benzamid-Derivate analog zur allgemeinen Struktur I als photographisches Material beschrieben, wobei jedoch in R¹ Heterocyclen wie Hydantoine oder andere für Oxidationsreaktionen empfindliche Gruppen stehen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen die Substitutionen am Benzamid und in α -Stellung zur Keto-Gruppe wichtige Rollen spielen, wobei in α -Stellung eine Amido- oder Sulfonamido-Gruppe steht, sind bisher nicht beschrieben worden und demnach neu.

In einer Reihe von Therapien wie Schlaganfall werden die Wirkstoffe intravenös zum Beispiel als Infusionslösung appliziert. Dazu ist es notwendig Substanzen, hier Calpain-Inhibitoren, zur Verfügung zu haben, die ausreichende Wasserlöslichkeit aufweisen, so daß eine Infusionslösung hergestellt werden kann. Viele der beschriebenen Calpain-Inhibitoren haben jedoch den Nachteil, daß sie nur geringe oder keine Wasserlöslichkeit zeigen und somit nicht für eine intravenöse Applikation in Frage kommen. Derartige Wirkstoffe können nur mit Hilfsstoffen, die die Wasserlöslichkeit vermitteln sollen, appliziert werden (vgl. R. T. Bartus et al. J Cereb. Blood Flow Metab. 1994, 14, 537-544). Diese Hilfsstoffe, zum Beispiel Polyethylenglykol, haben aber häufig Begleiteffekte oder sind sogar unverträglich. Ein nichtpeptidischer Calpain-Inhibitor, der also ohne Hilfsstoffe wasserlöslich ist, hätte somit einen großen Vorteil. Solche Inhibitoren sind bisher kaum beschrieben worden und würden damit besondere Vorteile zeigen.

In der vorliegenden Erfindung werden Benzamid-Derivate beschrieben. Diese Verbindungen sind neu und eine Reihe von Derivaten zeigen überraschenderweise die Möglichkeit auf, durch Einbau von rigiden strukturellen Fragmenten potente nicht-peptidische Inhibitoren von Cystein-Proteasen, wie z. B. Calpain, zu erhalten. Weiterhin sind bei den vorliegenden Verbindungen der allgemeinen Formel I, die alle mindestens ein aliphatischen Amin-Rest tragen Salz-Bindungen mit Säuren möglich. Dies führt zu einer verbesserten Wasserlöslichkeit und damit zeigen die Verbindungen das gewünschte Profil für eine intravenöse Applikation, wie sie zum Beispiel bei der Schlaganfall-Therapie erforderlich ist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Benzamide der allgemeinen Formel I



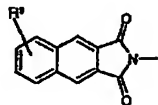
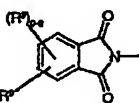
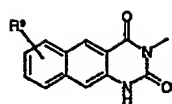
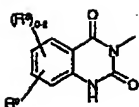
und ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, E- und Z-Formen, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen folgende Bedeutung haben:

R¹ -C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, wobei eines der C-Atome in dieser Kette mit einem Phenyl-Ring, Cyclohexyl-Ring, Indolyl-Ring und einer SCH₃-Gruppe substituiert sein kann und der Phenyl-Ring seinerseits noch mit maximal zwei Resten R⁴ substituiert ist, wobei R⁴ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, -O-C₁-C₄-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl, NHCO-C₁-C₄-Alkyl, und R² NR⁵CO-R⁶ und NHR⁵SO₂-R⁶ sein kann und

R³ Chlor, Brom, Fluor, C₁-C₆-Alkyl, NHCO-C₁-C₄-Alkyl, NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, NO₂, -O-C₁-C₄-Alkyl, CN, COOH, CONH₂, COO-C₁-C₄-Alkyl, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, -SO₂Ph, SO₂NH-C₁-C₄-Alkyl, Jod, SO₂NH₂ und NH₂ bedeutet, und A aromatische Ringe und heteroaromatische Ringe wie Naphthyl, Chinolyl, Chinoxalyl, Benzimidazolyl, Benzothienyl, Chinazolyl, Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidyl und Pyridazolyl bedeuten kann, wobei die Ringe noch mit R⁷ und bis zu 2 Resten R⁸ substituiert sein können, und

B eine Bindung, -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_o-S-(CH₂)_m-, -(CH₂)_o-SO-(CH₂)_m-, -(CH₂)_o-SO₂-(CH₂)_m-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-CH=CH-, -(CH₂)_o-CO-(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-NHCO-(CH₂)_o-, -(CH₂)_m-CONH-(CH₂)_o-, -(CH₂)_m-NHSO₂-(CH₂)_o-, -NH-CO-CH=CH-, -(CH₂)_m-SO₂NH-(CH₂)_o-,

A-B zusammen auch

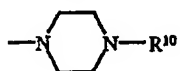


R^5 Wasserstoff und C_1 - C_4 -Alkyl und

R^6 Wasserstoff, Phenyl, Naphthyl, C_1 - C_6 -Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet, wobei ein C-Atom in der Kette mit einem Phenylring substituiert sein kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R^4 substituiert sein kann, und

R^8 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, -O- C_1 - C_4 -Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, COO- C_1 - C_4 -Alkyl, -NHCO- C_1 - C_4 -Alkyl, -NHCO-Phenyl, Phenyl, Pyridin, -NHSO₂- C_1 - C_4 -Alkyl, -NHSO₂-Phenyl, -SO₂- C_1 - C_4 -Alkyl und -SO₂-Phenyl bedeuten kann

R^9 Wasserstoff, -(CH₂)_p- R^{12} , wobei R^{12} Pyrrolidin, Morpholin, Piperidin, Homopiperazin -NR¹⁰R¹³



und

R^{10} - C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, und der noch einen Phenyl-Ring tragen kann, der seinerseits mit maximal zwei Resten R^{11} substituiert ist, wobei R^{11} Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, -O- C_1 - C_4 -Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, COO- C_1 - C_4 -Alkyl, NHCO- C_1 - C_4 -Alkyl, -NHSO₂- C_1 - C_4 -Alkyl und -SO₂- C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet; und

R^{13} Wasserstoff und C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, bedeutet und

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet, und

m, q unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.

Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen

A Phenyl und Naphthyl bedeutet, die noch mit R^9 substituiert sein können, und

B -SO₂NH-, -CH=CH-, eine Bindung, und -C≡C- bedeutet und

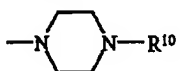
R^1 Ethyl, Propyl, Butyl und Benzyl

R^2 NH-SO₂- R^6 und NH-CO- R^6 bedeutet und

R^3 Wasserstoff und COOH bedeutet und

R^6 C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt und unverzweigt, und Phenyl bedeutet und

R^9 Wasserstoff, -(CH₂)_p- R^{12} , wobei R^{12} Pyrrolidin, Morpholin, Piperidin, -NR¹⁰R¹³



und

R^{10} - C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, und

R^{13} C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, bedeutet kann.

Besonders bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen

A Phenyl bedeutet, der noch mit R^9 substituiert sein kann, und

B -CH=CH-, bedeutet und der Rest B in ortho-Stellung zum Benzamid der allgemeinen Formel I steht, und

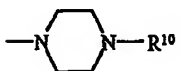
R^1 Butyl und Benzyl

R^2 NH-SO₂- R^6 bedeutet und

R^3 Wasserstoff bedeutet und

R^6 C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt und unverzweigt, und Phenyl bedeutet und

R^9 Wasserstoff, -(CH₂)_p- R^{12} , wobei R^{12} Pyrrolidin, Morpholin, Piperidin, -NR¹⁰R¹³



und

R^{10} - C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, und

R^{13} C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, bedeutet kann.

Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt. Andererseits können die enantiomeren Verbindungen ebenfalls durch Einsatz von kommerziell erwerblichen Verbindungen, zum Beispiel optisch aktive Aminosäuren wie Phenyl-

alanin, Tryptophan und Tyrosin, hergestellt werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I mesomere oder tautomere Verbindungen, beispielsweise solche, bei denen die Kctogruppe der Formel I als Enol-Tautomeres vorliegt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd. 10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und Tris.

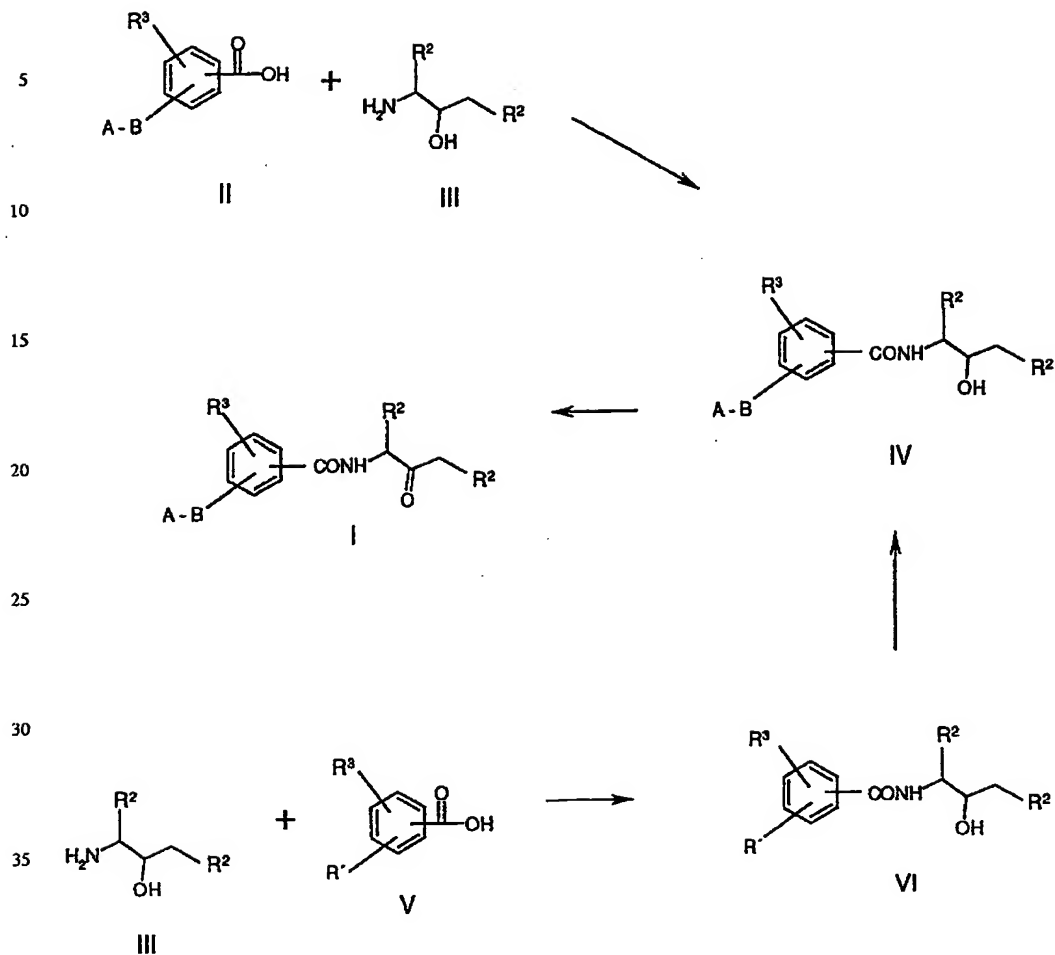
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können auf verschiedenen Wegen hergestellt werden, die im Folgenden beschrieben werden (s. Schema 1).

Eine Benzoessäure II, die gegebenenfalls einfach aus analogen Estern durch Hydrolyse mit Säuren, wie Salzsäure oder Basen wie Lithiumhydroxid oder Natronlauge, in wäßrigen Lösungen oder Wasser-Lösungsmittel-Gemischen, wie Wasser-Alkohole oder Wasser-Tetrahydrofuran, bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur, bis maximal der Siedetemperatur des Lösungsmittels, werden mit entsprechenden Aminoalkoholen III zu den Benzamiden IV umgesetzt. Dabei benutzt man übliche Peptid-Kupplungs-Methoden, die entweder im C. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. oder im Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., B5, Kap. V aufgeführt sind. Bevorzugt arbeitet man mit "aktivierten" Säurederivaten von II, wobei die Säuregruppe COOH in eine Gruppe COL überführt wird. L stellt eine Abgangsgruppe wie zum Beispiel Cl, Imidazol und N-Hydroxybenzotriazol dar. Diese aktivierte Säure wird anschließend mit Aminen zu den Amiden IV umgesetzt. Die Reaktion erfolgt in wasserfreien, inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid bei Temperaturen von 20 bis +40°C.

Die Aminoalkohole III werden aus analogen Alkoholen VII (allgemeine Synthesemethode siehe: J. C. Barrish et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 1758-1768) hergestellt. Dabei wird VII, analog wie oben, mit Säuren bzw. Sulfonsäuren zu den entsprechenden Amiden bzw. Sulfonamiden VIII umgesetzt. Die Schutzgruppe Z, die in der Regel BOC oder Chz darstellt, werden anschließend abgespalten. Dabei benutzt man übliche Prozeduren, zum Beispiel bei BOC Säuren, wie Trifluoressigsäure oder Chlorwasserstoffsäure, in Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder Gemischen aus Wasser und Alkoholen bzw. Tetrahydrofuran.

Die Alkohol-Derivate IV können zu den erfindungsgemäßen Aldehyd-Derivaten I oxidiert werden. Dafür kann man verschiedene übliche Oxidationsreaktionen (siehe C. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 604f.) wie zum Beispiel Swcm- und Swcm-analoge Oxidationen (T. T. Tidwell, Synthesis, 1990, 857-70), Natriumhypochlorid/TEMPO (S. L. Harbenson et al., siehe oben) oder Dess-Martin (J. Org. Chem. 1983, 48, 4155) benutzen. Bevorzugt arbeitet man hier in inerten aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid mit Oxidationsmitteln wie DMSO/Pyridin \times SO₂, DMSO/Oxalylchlorid oder DMSO/DCC bzw. EDC bei Temperaturen von -50 bis +25°C, je nach Methode (siehe obige Literatur).

Schema 1



Alternativ kann ein Aminoalkohol III mit einer Benzoesäure V, analog zur Verknüpfung II und III, zum Benzamid-Derivat VI umgesetzt werden. Hierbei stellt R' eine funktionelle Gruppe dar, die nun eine Umwandlung in die erfindungsgemäßen Reste AB erlaubt (s. unten).

So kann R' in VI zum Beispiel eine Nitro-Gruppe darstellen, die anschließend auf üblichen Wegen katalytisch, zum Beispiel mit Palladium/Kohle in wasserlöslichen Lösungsmittel wie Alkohole, mit Wasserstoff zu einem analogen Amin reduziert werden ($R' = NII_2$).

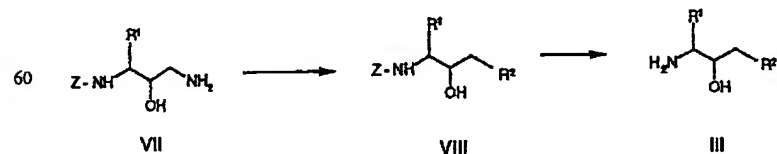
Anschließend kann diese Amino-Gruppe in Amiden oder Sulfonamide umgewandelt werden.

Dabei wird das Anilin analog zur Verknüpfung (II + III) mit Karbonsäure- bzw. Sulfonsäure-Derivate umgesetzt.

Weitere Reste und deren Umwandlung können analog zu den Methoden, die unter bei der Herstellung der AB-substituierten Benzoesäure-Derivate aufgeführt sind, eingesetzt bzw. durchgeführt werden.

In den Fällen, wo R^3 ein Karbonsäureester in IV darstellt, kann dieser mit Basen und Säuren, wie Lithiumhydroxid, Natronlauge und Salzsäure, in wäßrigen Systemen oder Wasser/Lösungsmittel-Gemischen, wie Wasser/Alkohole und Wasser/Tetrahydrofuran, zur Karbonsäure hydrolysiert werden, wobei entweder bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur (bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels) gearbeitet werden kann. Danach erfolgt die Oxidation zu I wie oben beschrieben.

Schema 2



Die Synthese der Karbonsäureester II sind teilweise bereits beschrieben worden oder entsprechend üblicher chemischen Methoden herstellbar. Verbindungen, bei denen B eine Bindung darstellt, werden durch übliche aromatische Kupplung, zum Beispiel die Suzuki-Kupplung mit Borsäure-Derivaten und Halogenide unter Palladiumkatalyse oder Kupferkatalytische Kupplung von aromatischen Halogeniden, hergestellt. Die Alkyl-überbrückten Reste ($B = -(CH_2)_m-$) können

durch Reduktion der analogen Ketone oder durch Alkylierung der Organolithium, z. B. ortho-Phenyloxazolidine, oder anderer Organometallverbindungen hergestellt werden (vgl. I. M. Dordor, et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1984, 1247-52).

Ether-überbrückte Derivate werden durch Alkylierung der entsprechenden Alkohole oder Phenole mit Halogeniden hergestellt.

Die Sulfoxide und Sulfone sind durch Oxidation der entsprechenden Thioether zugänglich. Alken- und Alkin-überbrückte Verbindungen werden zum Beispiel durch Heck-Reaktion aus aromatischen Halogeniden und entsprechenden Alkenen und Alkinen hergestellt (vgl. I. Sakamoto et al., Chem. Pharm. Bull., 1986, 34, 2754-59).

Die Chalkone entstehen durch Kondensation aus Acetophenonen mit Aldehyden und können gegebenenfalls durch Hydrierung in die analogen Alkyl-Derivate überführt werden.

Amine und Sulfonamide werden analog den oben beschriebenen Methoden aus den Aminen und Säure-Derivaten hergestellt.

Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen Benzamid-Derivate I stellen Inhibitoren von Cystein-Proteasen dar, insbesondere Cystein-Proteasen wie die Calpaine I und II und Cathepsine B bzw. I..

Die inhibitorische Wirkung der Benzamide I wurde mit in der Literatur üblichen Enzymtests ermittelt, wobei als Wirkmaßstab eine Konzentration des Inhibitors ermittelt wurde, bei der 50% der Enzymaktivität gehemmt wird (= IC₅₀). Die Amine I wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung von Calpain I, Calpain II und Cathepsin B gemessen.

Cathepsin B-Test

Die Cathepsin B-Hemmung wurde analog einer Methode von S. Hasnam et al., J. Biol. Chem. 1993, 268, 235-40 bestimmt.

Zu 88 µl Cathepsin B (Cathepsin B aus menschlicher Leber (Calbiochem), verdünnt auf 5 Units in 500 µM Puffer) werden 2 µl einer Inhibitor-Lösung, hergestellt aus Inhibitor und DMSO (Endkonzentrationen: 100 µM bis 0,01 µM). Dieser Ansatz wird für 60 Minuten bei Raumtemperatur (25°C) vorinkubiert und anschließend die Reaktion durch Zugabe von 10 µl 10 mM 7-Arg-pNA (in Puffer mit 10% DMSO) gestartet. Die Reaktion wird 30 Minuten bei 405 nm im Mikrotiterplattenreader verfolgt. Aus den maximalen Steigungen werden anschließend die IC₅₀s bestimmt.

Calpain I und II Test

Die Testung der inhibitorischen Eigenschaften von Calpain-Inhibitoren erfolgt in Puffer mit 50 mM Tris-HCl, pH 7,5; 0,1 M NaCl; 1 mM Dithiothreitol; 0,11 mM CaCl₂, wobei das fluorogene Calpainsubstrats Suc-Leu-Tyr-AMC (25 mM gelöst in DMSO, Bachem/Schweiz) verwendet wird. Humanes µ-Calpain wird aus Erythrozyten isoliert und nach mehreren chromatographischen Schritten (DEAE-Sepharose, Phenyl-Sepharose, Superdex 200 und Blue-Sepharose) erhält man Enzym mit einer Reinheit >95%, beurteilt nach SDS-PAGE, Western Blot Analyse und N-terminaler Sequenzierung. Die Fluoreszenz des Spaltproduktes 7-Amino-4-methylcoumarin (AMC) wird in einem Spex-Fluorolog Fluorimeter bei λ_{ex} = 380 nm und λ_{em} = 460 nm verfolgt. In einem Meßbereich von 60 min. ist die Spaltung des Substrats linear und die autokatalytische Aktivität von Calpain gering, wenn die Versuche bei Temperaturen von 12°C durchgeführt werden. Die Inhibitoren und das Calpainsubstrat werden in den Versuchsansatz als DMSO-Lösungen gegeben, wobei DMSO in der Endkonzentration 2% nicht überschreiten soll.

In einem Versuchsansatz werden 10 µl Substrat (250 µM final) und anschließend 10 µl an µ-Calpain (2 µg/ml final, d. h. 18 nM) in eine 1 ml Küvette gegeben, die Puffer enthält. Die Calpain-vermittelte Spaltung des Substrats wird für 15-20 min. gemessen. Anschließend Zugabe von 10 µl Inhibitor (50-100 µM Lösung in DMSO) und Messung der Inhibition der Spaltung für weitere 40 min.

K_i-Werte werden nach der klassischen Gleichung für reversible Hemmung bestimmt: $K_i = I/(v_0/v_i) - 1$; wobei I = Inhibitorkonzentration, v₀ = Anfangsgeschwindigkeit vor Zugabe des Inhibitors; v_i = Reaktionsgeschwindigkeit im Gleichgewicht.

Die Geschwindigkeit wird errechnet aus $v = \text{Freisetzung AMC}/\text{Zeit}$ d. h. Höhe/Zeit.

Für das 3(2-Naphthyl-sulfonamido)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid (Beispiel 1) wurden bei der Testung eine Hemmung über 50% von Calpain I bei einer Konzentration von 1 µM bestimmt, wonach der K_i-Wert für Beispiel 1 <1 µM ist.

Calpain ist eine intrazelluläre Cysteinprotease. Calpain-Inhibitoren müssen die Zellmembran passieren, um den Abbau von intrazellulären Proteinen durch Calpain zu verhindern. Einige bekannte Calpain-Inhibitoren, wie zum Beispiel E 64 und Leupeptin, überwinden die Zellmembranen nur schlecht und zeigen dementsprechend, obwohl sie gute Calpain-Inhibitoren darstellen, nur schlechte Wirkung an Zellen. Ziel ist es, Verbindungen mit besser Membrangängigkeit zu finden. Als Nachweis der Membrangängigkeit von Calpain-Inhibitoren benutzen wir humane Plättchen.

Calpain-vermittelter Abbau der Tyrosinkinase pp60src in Plättchen

Nach der Aktivierung von Plättchen wird die Tyrosinkinase pp60src durch Calpain gespalten. Dies wurde von Oda et al. in J. Biol. Chem., 1993, 268, 12603-12608 eingehend untersucht. Hierbei wurde gezeigt, daß die Spaltung von pp60src durch Calpeptin, einen Inhibitor für Calpain, verhindert werden kann. In Anlehnung an diese Publikation wurde die zelluläre Effektivität unserer Substanzen getestet. Frisches humanes, mit Zitrat versetztes Blut wurde 15 min. bei 200 g zentrifugiert. Das Plättchen-reiche Plasma wurde gepoolt und mit Plättchenpuffer 1 : 1 verdünnt (Plättchenpuffer: 68 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,5 mM MgCl₂ × 6 H₂O, 0,24 mM NaH₂PO₄ × H₂O, 12 mM NaHCO₃, 5,6 mM Glukose, 1 mM EDTA, pH 7,4).

Nach einem Zentrifugations- und Waschschrift mit Plättchenpuffer wurden die Plättchen auf 10⁷ Zellen/ml eingestellt. Die Isolierung der humanen Plättchen erfolgte bei RT.

Im Testansatz wurden isolierte Plättchen (2×10^6) mit unterschiedlichen Konzentrationen an Inhibitoren (gelöst in DMSO) für 5 min. bei 37°C vorinkubiert. Anschließend erfolgte die Aktivierung der Plättchen mit 1 μ M Ionophor A23187 und 5 mM CaCl_2 . Nach 5 min. Inkubation wurden die Plättchen kurz bei 13000 rpm zentrifugiert und das Pellet in SDS-Probenpuffer aufgenommen (SDS-Probenpuffer: 20 mM Tris-HCl, 5 mM EDTA, 5 mM EGTA, 1 mM DTT, 0,5 mM PMSF, 5 μ g/ml Leupeptin, 10 μ g/ml Pepstatin, 10% Glycerin und 1% SDS). Die Proteine wurden in einem 12%igen Gel aufgetrennt und pp60src und dessen 52-kDa und 47-kDa Spaltprodukte durch Western-Blotting identifiziert. Der verwendete polyklonale Kaninchen-Antikörper Anti-Cys-src (pp60^{src}) wurde von der Firma Biomol Feinchemikalien (Hamburg) erworben. Dieser primäre Antikörper wurde mit einem HRP-gekoppelten zweiten Antikörper aus der Ziege (Boehringer Mannheim, FRG) nachgewiesen. Die Durchführung des Western-Blotting erfolgte nach bekannten Methoden. Die Quantifizierung der Spaltung von pp60src erfolgte densitometrisch, wobei als Kontrollen nicht-aktivierte (Kontrolle 1: keine Spaltung) und mit Ionophor- und Kalzium-behandelte Plättchen (Kontrolle 2: entspricht 100% Spaltung) verwendet wurden. Der ED_{50} -Wert entspricht der Konzentration an Inhibitor bei der die Intensität der Farbreaktion um 50% reduziert wird.

Glutamat induzierter Zelltod an corticalen Neuronen

Der Test wurde, wie bei Choi D. W., Maulucci-Gedde M. A. and Kriegstein A. R., "Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture". J. Neurosci. 1989, 7, 357-368, durchgeführt.

Aus 15 Tage alten Mäuseembryos wurden die Cortexhälften präpariert und die Einzelzellen enzymatisch (Trypsin) gewonnen. Diese Zellen (Glia und corticale Neuronen) werden in 24 Well-Platten ausgesät. Nach drei Tagen (Laminin beschichteten Platten) oder sieben Tagen (Ornithin beschichteten Platten) wird mit FDU (5-Fluor-2-Desoxyuridine) die Mitosebehandlung durchgeführt. 15 Tage nach der Zellpräparation wird durch Zugabe von Glutamat (15 Minuten) der Zelltod ausgelöst. Nach der Glutamatentfernung werden die Calpain-Inhibitoren zugegeben. 24 Stunden später wird durch die Bestimmung der Lactatdehydrogenase (LDH) im Zellkulturüberstand die Zellschädigung ermittelt.

Man postuliert, daß Calpain auch eine Rolle im apoptotischen Zelltod spielt (M. K. T. Squier et al. J. Cell. Physiol. 1994, 159, 229-237; T. Patel et al. FASEB Journal 1996, 590, 557-597). Deshalb wurde in einem weiteren Modell in einer humanen Zelllinie der Zelltod mit Kalzium in Gegenwart eines Kalziumionophors ausgelöst. Calpain-Inhibitoren müssen in die Zelle gelangen und dort Calpain hemmen, um den ausgelösten Zelltod zu verhindern.

Kalzium-vermittelter Zelltod in NT2 Zellen

In der humanen Zelllinie NT2 läßt sich durch Kalzium in Gegenwart des Ionophors A 23187 der Zelltod auslösen. 10^5 Zellen/well wurden in Mikrotiterplatten 20 Stunden vor dem Versuch ausplattiert. Nach diesem Zeitraum wurden die Zellen mit verschiedenen Konzentrationen an Inhibitoren in Gegenwart von 2,5 μ M Ionophor und 5 mM Kalzium inkubiert. Dem Reaktionsansatz wurden nach 5 Stunden 0,05 ml XTT (Cell Proliferation Kit II, Boehringer Mannheim) hinzugegeben. Die optische Dichte wird ungefähr 17 Stunden später, entsprechend den Angaben des Herstellers, in dem Easy Reader EAR 400 der Firma SLT bestimmt. Die optische Dichte, bei der die Hälfte der Zellen abgestorben sind, errechnet sich aus den beiden Kontrollen mit Zellen ohne Inhibitoren, die in Abwesenheit und Gegenwart von Ionophor inkubiert wurden.

Bei einer Reihe von neurologischen Krankheiten oder psychischen Störungen treten erhöhte Glutamat-Aktivitäten auf, die zu Zuständen von Übererregungen oder toxischen Effekten im zentralen Nervensystem (ZNS) führen. Glutamat vermittelt seine Effekte über verschiedene Rezeptoren. Zwei von diesen Rezeptoren werden nach den spezifischen Agonisten NMDA-Rezeptor und AMPA-Rezeptor klassifiziert. Antagonisten gegen diese Glutamat vermittelten Effekte können somit zur Behandlung dieser Krankheiten eingesetzt werden, insbesondere zur therapeutischen Anwendung gegen neurodegenerativen Krankheiten wie Chorea Huntington und Parkinson'sche Krankheit, neurotoxischen Störungen nach Hypoxie, Anoxie, Ischämie und nach Läsionen, wie sie nach Schlaganfall und Trauma auftreten, oder auch als Antiepileptika (vgl. Arzneimittelforschung 1990, 40, 511-514; TIPS, 1990, 11, 334-338; Drugs of the Future 1989, 14, 1059-1071).

Schutz gegen zerebrale Übererregung durch exzitatorische Aminosäuren (NMDA- bzw. AMPA-Antagonismus an der Maus)

Durch intrazerebrale Applikation von exzitatorischen Aminosäuren EAA (Excitatory Amino Acids) wird eine so massive Übererregung induziert, daß diese in kurzer Zeit zu Krämpfen und zum Tod der Tiere (Maus) führt. Durch systemische, z. B. intraperitoneale, Gabe von zentralwirksamen Wirkstoffen (EAA-Antagonisten) lassen sich diese Symptome hemmen. Da die excessive Aktivierung von EAA-Rezeptoren des Zentralnervensystems in der Pathogenese verschiedener neurologischer Erkrankungen eine bedeutende Rolle spielt, kann aus dem nachgewiesenen EAA-Antagonismus in vivo auf eine mögliche therapeutische Verwendbarkeit der Substanzen gegen derartige ZNS-Erkrankungen geschlossen werden. Als Maß für die Wirksamkeit der Substanzen wurde ein ED_{50} -Wert bestimmt, bei dem 50% der Tiere durch eine festgelegte Dosis von entweder NMDA oder AMPA durch die vorangegangene ip.-Gabe der Meßsubstanz symptomfrei werden.

Die Benzamid-Derivate I stellen Inhibitoren von Cystein-Derivate wie Calpain I bzw. II und Cathepsin B bzw. L dar und können somit zur Bekämpfung von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität der Calpain-Enzyme oder Cathepsin-Enzyme verbunden sind, dienen. Die vorliegenden Amide I können danach zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien und weiterhin zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach kardialen Ischämien, Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, Skelettmuskelschädigungen, Muskeldystrophien, Schädigungen, die durch Proliferation der

glatten Muskelzellen entstehen, coronaren Vasospasmen, cerebralen Vasospasmen, Katarakten der Augen, Restenosis der Blutbahnen nach Angioplastie dienen. Zudem können die Amine I bei der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Krankheiten, bei denen ein erhöhter Interleukin-1-Spiegel auftritt, wie bei Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, dienen.

Die erfindungsgeinäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykolestearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milhzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

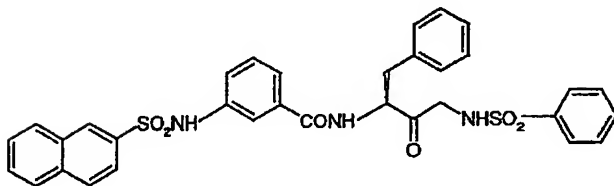
Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Infektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

Beispiele

Beispiel 1

3(2-Naphthyl-sulfonamido)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid



a) O-tert.-Butyl-N(1-nitro-4-phenyl-butan-2-ol-3-yl)carbamate

31.8 g (0.52 Mol) Nitromethan und 12.5 ml Diethylamin wurden in 125 ml Ethanol gelöst. Anschließend wurden 43.3 g (0.17 Mol) O-tert.-Butyl-N(2(S)-3-phenyl-propion-1-al-3-yl)carbamate (A. W. Konradi et al., J. Am. Chem. Soc. 1994, 116 1323) portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde noch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Gemisch im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde in Essigsäure gelöst und nacheinander mit 5%iger wäßriger Zitronensäure- und wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingedunstet, wobei 51.4 g (95%) des Produktes anfielen.

b) N(2(R,S)-3(S)-1-Ammonium-4-phenyl-butan-2-ol-3-yl)-O-tert.-butyl-carbamate acetate

58.9 g (0.19 Mol) der Zwischenverbindung 1a wurden in 750 ml Tetrahydrofuran/Methanol (2/1) gelöst und nach Zugabe von 58 g Palladium/Bariumsulfat (5%) und 10 ml Eisessig mit Wasserstoff reduziert. Anschließend wurde der Ansatz filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde mit Ether behandelt, wobei das Produkt als Acetat kristallin ausfiel.

c) O(tert.-Butyl)-N(2(R,S)-3(S)-1-phenylsulfonamido-4-phenyl-butan-2-ol-3-yl)-carbamate

2.5 g (7.3 mMol) der Zwischenverbindung 1b wurden in 25 ml Pyridin gelöst. Bei 0°C wurden dann 1.36 g (7.7 mMol) Benzolsulfonsäurechlorid, gelöst in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, zügig zugetröpfelt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch noch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedunstet und der erhaltene Rückstand mit Wasser behandelt, wobei das Produkt langsam auskristallisierte. Man erhielt 2.6 g (89%) des Produktes.

d) N(2(R,S)-3(S)-3-Amino-4-phenyl-butan-2-ol-1-yl)-benzolsulfonsäureamid

2.2 g (5.1 mMol) der Zwischenverbindung 1c wurden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und mit 50 ml gesättigter ethrischer Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Alles wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedunstet und der erhaltene Rückstand mit Ether behandelt, wobei sich langsam das Produkt als Hydrochlorid abschied. Ausbeute: 1.8 g (97%).

e) 3(2-Naphthylsulfonamido)-benzoesäureethylester

Zu 25 g (0.15 Mol) 3-Aminobenzoessäureethylester und 63 ml (0.45 Mol) Triethylamin in 400 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C 34.3 g (0.15 Mol) 2-Naphthalinsulfonsäurechlorid, gelöst in 250 ml Tetrahydrofuran, zugegeben. Danach erwärmt man alles für 1 h auf Rückfluß. Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die Essigester-Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Man erhielt 55 g (100%) des Produktes.

f) 3(2-Naphthylsulfonamido)-benzoesäure

55 g (0.15 Mol) der Zwischenverbindung 7a wurden in 400 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 400 ml 4 M Natronlauge versetzt. Alles wurde für 1.5 h bei 60°C gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die verbleibende wäßrige Phase wurde in verdünnter Salzsäure eingeleitet. Der anfallende Niederschlag wurde in Essigester gelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde noch mit Methylenchlorid behandelt. Danach erhielt man 37.3 g (75%) des Produktes.

g) 3(2-Naphthyl-sulfonamido)-N(2(R,S)-3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-ol-3-yl)-benzamid

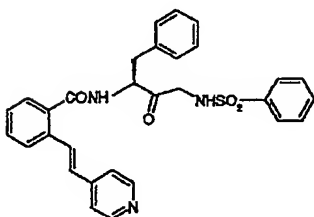
0.87 g (2.7 mMol) der Zwischenverbindung 1f und 0.36 g (2.7 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol wurden in 5 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gelöst. Danach wurde eine weitere Lösung aus 0.95 g (2.7 mMol) der Zwischenverbindung 1d und 0.94 g (9.3 mMol) Triethylamin in 5 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid hergestellt und diese zu der ersten gegeben. Man gab nun 0.56 g (2.9 mMol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid zugeben und alles für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde danach mit ca. 100 ml einer wäßrigen Natriumchlorid/Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, wobei das Produkt ausfiel. Ausbeute: 0.54 g (88%).

h) 3(2-Naphthyl-sulfonamido)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid

0.2 g (0.32 mMol) der Zwischenverbindung 1g und 0.16 g (1.6 mMol) Triethylamin wurden in 5 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gelöst. Anschließend gab man bei Raumtemperatur 0.2 g (1.3 mMol) Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex zu und rührte alles für 16 h. Das Reaktionsgemisch wurde auf 50 ml einer wäßrigen Natriumchlorid/Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen, wobei sich das Produkt abschied. Ausbeute: 0.16 g (80%).

Beispiel 2

N(3(S)-4-Phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid



a) 2(E-2(4-Pyridyl)-1-ethenyl)-benzoesäureethylester

50 g (0.22 Mol) 2-Brombenzoesäureethylester, 30 g (0.29 Mol) 4-Vinylpyridin und 75 ml (0.54 Mol) Triethylamin wurden in 750 ml Dimethylformamid gelöst. Danach gab man noch 0.36 g Palladium-II-acetat, 0.96 g Tri(o-tolyl)phosphin und 1 ml Wasser zu und erwärmte alles für 3 h unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wurde danach in Eiswasser gegossen und alles mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde noch Cyclohexan/Petrolether umkristallisiert, wobei 45.3 g (83%) des Produktes anfielen.

b) 2(E-2(4-Pyridyl)-1-ethenyl)-benzoesäure

45 g (0.18 Mol) der Zwischenverbindung 2a wurden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und nachdem man noch 400 ml 4 M Natronlauge zugegeben hat, für 4 h unter Rückfluß gekocht.

Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit 600 ml Wasser verdünnt und Essigsäure neutralisiert, wobei das Produkt auskristallisierte. Ausbeute: 38.2 g (95%).

c) N(2(R,S)-3(S)-4-Phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-ol-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid

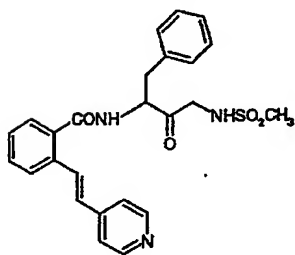
0.75 g (2.1 mMol) der Zwischenverbindungen 1d und 0.47 g (2.1 mMol) der Zwischenverbindung 2b wurden analog der Vorschrift 1g umgesetzt, wobei 0.97 g (87%) des Produktes anfielen.

d) N(3(S)-4-Phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid

0.87 g der Zwischenverbindung 2c wurden analog der Vorschrift 1h oxidiert, wobei 0.78 g des Produktes anfielen.

Beispiel 3

N(3(S)-1-Methansulfonamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid



a) O(tert.-Butyl)-N(2(R,S)-3(S)-1-methansulfonamido-4-phenyl-butan-2-ol-3-yl)-carbammat

2.5 g (7.3 mMol) der Zwischenverbindung 1b wurden in 25 ml Pyridin gelöst. Bei 0°C wurden dann 0.88 g (7.7 mMol) Methansulfonsäurechlorid, gelöst in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, zügig zutropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch noch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Danach wurde die Essigester-Phase getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wobei 2.2 g (82%) des Produktes zurückblieben.

b) N(2(R,S)-3(S)-3-Amino-4-phenyl-butan-2-ol-1-yl)-methansulfonsäureamid

1.85 g (5.1 mMol) der Zwischenverbindung 3a wurden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und mit 50 ml gesättigter etherischer Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Alles wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Rückstand mit Ether behandelt, wobei sich langsam das Produkt als Hydrochlorid abschied. Ausbeute: 1.5 g (97%).

c) N(2(R,S)-3(S)-1-Methansulfonamido-4-phenyl-butan-2-ol-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid

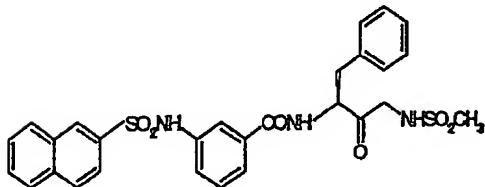
0.6 g (2.0 mMol) der Zwischenverbindungen 3b und 0.46 g (2.1 mMol) der Zwischenverbindung 2b wurden analog der Vorschrift 1g umgesetzt, wobei 0.62 g (65%) des Produktes anfielen.

d) N(3(S)-1-Methansulfonamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid

0.5 g der Zwischenverbindung 3c wurden analog der Vorschrift 1h oxidiert, wobei 0.35 g des Produktes anfielen.

Beispiel 4

N(3(S)-1-Methansulfonamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-3(2-naphthylsulfonamido)-benzamid



a) N(2(R,S)-3(S)-1-Methansulfonamido-4-phenyl-butan-2-ol-3-yl)-2(2-naphthylsulfonamido)-benzamid

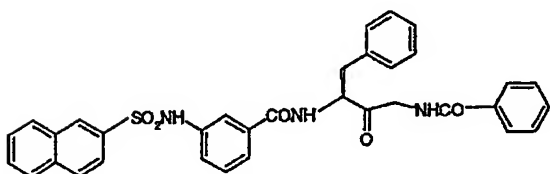
0.8 g (2.0 mMol) der Zwischenverbindungen 3b und 0.86 g (2.1 mMol) der Zwischenverbindung 1f wurden analog der Vorschrift 1g umgesetzt, wobei 1.2 g (81%) des Produktes anfielen.

d) N(3(S)-1-Methansulfonamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(2-naphthylsulfonamido)-benzamid

1.1 g der Zwischenverbindung 4a wurden analog der Vorschrift 1h oxidiert, wobei 0.73 g des Produktes anfielen.

Beispiel 5

N(3(S)-1-Benzamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(2-naphthylsulfonamido)-benzamid



a) O(tert.-Butyl)-N(2(R,S)-3(S)-1-benzamidoamido-4-phenyl-butan-2-ol-3-yl)-carbamid

2.5 g (7.3 mMol) der Zwischenverbindung 1b wurden in 25 ml Pyridin gelöst. Bei 0°C wurden dann 1.1 g (7.7 mMol) Benzoylchlorid, gelöst in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, zügig zutropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch noch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf das 10fache Volumen verdünnt, wobei das Produkt auskristallisierte. Man erhielt 1.3 g (46%) des Produktes.

b) N(2(R,S)-3(S)-3-Amino-4-phenyl-butan-2-ol-1-yl)-benzoesäureamid

1.2 g (3.0 mMol) der Zwischenverbindung 5a wurden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und mit 20 ml gesättigter etherischer Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Alles wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt und der erhaltene Rückstand mit Ether behandelt, wobei sich langsam das Produkt als Hydrochlorid abschied. Ausbeute: 1.0 g (99%).

c) N(3(S)-1-Benzamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(2-naphthylsulfonamido)-benzamid

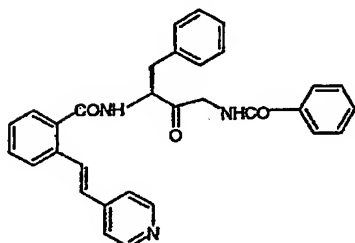
0.52 g (2.0 mMol) der Zwischenverbindungen 5b und 0.53 g (1.6 mMol) der Zwischenverbindung 1f wurden analog der Vorschrift 1g umgesetzt, wobei 0.89 g (92%) des Produktes anfielen.

d) N(3(S)-1-Benzamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(2-naphthylsulfonamido)-benzamid

0.78 g der Zwischenverbindung 5c wurden analog der Vorschrift 1h oxidiert, wobei 0.72 g des Produktes anfielen.

Beispiel 6

N(3(S)-4-Phenyl-1-benzamido-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid



a) N(2(R,S)-3(S)-4-Phenyl-1-benzamido-butan-2-ol-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid

0.4 g (1.25 mMol) der Zwischenverbindungen 5b und 0.28 g (1.25 mMol) der Zwischenverbindung 2b wurden analog der Vorschrift 1g umgesetzt, wobei 0.54 g (88%) des Produktes anfielen.

b) N(3(S)-4-Phenyl-1-benzamido-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid

0.48 g der Zwischenverbindung 6a wurden analog der Vorschrift 1h oxidiert, wobei 0.42 g des Produktes anfielen.

MS: m/e = 489 (M⁺).

Folgende Beispiele können analog den obigen Beispielen hergestellt werden:

N(3(S)-4-Phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-2(E-2-phenyl-1-ethenyl)-benzamid,
2(E-2(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid,

2(E-2(2-Naphthyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2(E-2(4(N,N-Dimethylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2(E-2(4(N,N-Diethylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid, 5
 N(3(S)-4-Phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid,
 2(E-2(4(Piperidin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2(E-2(4((4-Methylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2(E-2(4(N,N-Benzyl-methylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid, 10
 2(E-2(4(4-Ethylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2(E-2(4(4-Benzylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid, 15
 N(1-Phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2-phenyl-1-ethenyl)-benzamid,
 2(E-2(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-ethenyl)-N(1-phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2(E-2(2-Naphthyl)-1-ethenyl)-N(1-phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2(E-2(4(N,N-Dimethylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(1-phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2(E-2(4(N,N-Diethylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(1-phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid, 20
 N(1-Phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid,
 2(E-2(4(Piperidin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(1-phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2(E-2(4((4-Methylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(1-phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2(E-2(4(N,N-Benzyl-methylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(1-phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2(E-2(4(4-Ethylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(1-phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid, 25
 2(E-2(4(4-Benzylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(1-phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,
 N(3(S)-1-Methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2-phenyl-1-ethenyl)-benzamid,
 2(E-2(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-1-methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2(E-2(2-Naphthyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-1-methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2(E-2(4(N,N-Dimethylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-1-methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid, 30
 2(E-2(4(N,N-Diethylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-1-methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,
 N(3(S)-1-Methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid,
 2(E-2(4(Piperidin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-1-methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2(E-2(4((4-Methylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-1-methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid, 35
 2(E-2(4(N,N-Benzyl-methylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-1-methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2(E-2(4(4-Ethylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-1-methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2(E-2(4(4-Benzylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-1-methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid, 40
 N(3(S)-4-Phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-2(E-2-phenyl-1-ethenyl)-benzamid,
 2(E-2(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2(E-2(2-Naphthyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2(E-2(4(N,N-Dimethylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid, 45
 2(E-2(4(N,N-Diethylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid,
 N(3(S)-4-Phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid,
 2(E-2(4(Piperidin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid, 50
 2(E-2(4((4-Methylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2(E-2(4(N,N-Benzyl-methylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2(E-2(4(4-Ethylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid, 55
 2(E-2(4(4-Benzylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid,
 N(3(S)-4-Phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid,
 N(3(S)-1-Phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid,
 N(3(S)-1-Methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid, 60
 N(3(S)-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid,
 N(3(S)-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid,
 N(3(S)-1-Methansulfonamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid,
 N(3(S)-1-Benzamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid,
 N(3(S)-1-Acetamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid, 65
 N(3(S)-1-Methansulfonamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(2-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid,
 N(3(S)-4-Phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(2-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid,
 N(3(S)-1-Acetamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(2-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid,

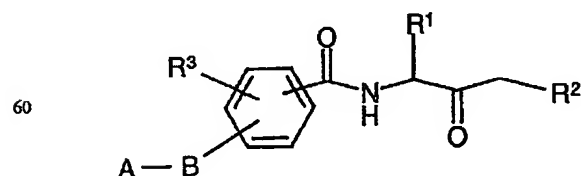
- [illegible]

4(Naphth-2-ylmethoxy)-N(3(S)-1-phenylsulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-benzamid,	
4(Naphth-2-ylmethoxy)-N(1-phenylsulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,	
N(3(S)-1-Benzamido-4-phcnyl-butan-2-on-3-yl)-4(naphth-2-ylmethoxy)-benzamid,	
N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-4(naphth-2-ylmethoxy)-benzamid,	
N(3(S)-1-Acetamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-4(naphth-2-ylmethylmercapto)-benzamid,	5
N(1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-4(naphth-2-ylmethylmercapto)-benzamid,	
N(3(S)-1-Methansulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-4(naphth-2-ylmethylmercapto)-benzamid,	
N(1-Methansulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-4(naphth-2-ylmethylmercapto)-benzamid,	
4(Naphth-2-ylmethylmercapto)-N(3(S)-1-phenylsulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-benzamid,	
4(Naphth-2-ylmethylmercapto)-N(1-phenylsulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,	10
N(3(S)-1-Benzamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-4(naphth-2-ylmethylmercapto)-benzamid,	
N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-4(naphth-2-ylmethylmercapto)-benzamid,	
N(3(S)-1-Acetamido-4-phcnyl-butan-2-on-3-yl)-2-phenoxy-benzamid,	
N(1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-2-phenoxy-benzamid,	
N(3(S)-1-Methansulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2-phenoxy-benzamid,	15
N(1-Methansulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-2-phenoxy-benzamid,	
2-Phenoxy-N(3(S)-1-phenylsulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-benzamid,	
2-Phenoxy-N(1-phenylsulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,	
N(3(S)-1-Benzamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2-phenoxy-benzamid,	
N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-2-phenoxy-benzamid,	20
N(3(S)-1-Acetamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-4(naphth-2-ylamido)-benzamid,	
N(1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-4(naphth-2-ylamido)-benzamid,	
N(3(S)-1-Methansulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-4(naphth-2-ylamido)-benzamid,	
N(1-Methansulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-4(naphth-2-ylamido)-benzamid,	
4(Naphth-2-ylamido)-N(3(S)-1-phcnylsulfonylamido-4-phcnyl-butan-2-on-3-yl)-benzamid,	25
4(Naphth-2-ylamido)-N(1-phenylsulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,	
N(3(S)-1-Benzamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-4(naphth-2-ylamido)-benzamid,	
N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-4(naphth-2-ylamido)-benzamid,	
N(3(S)-1-Acetamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-4(naphth-2-ylsulfonamido)-benzamid,	
N(1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-4(naphth-2-ylsulfonamido)-benzamid,	30
N(3(S)-1-Methansulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-4(naphth-2-ylsulfonamido)-benzamid,	
N(1-Methansulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-4(naphth-2-ylsulfonamido)-benzamid,	
4(Naphth-2-ylsulfonamido)-N(3(S)-1-phenylsulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-benzamid,	
4(Naphth-2-ylsulfonamido)-N(1-phenylsulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,	
N(3(S)-1-Benzamido-4-phcnyl-butan-2-on-3-yl)-4(naphth-2-ylsulfonamido)-benzamid,	35
N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-4(naphth-2-ylsulfonamido)-benzamid,	
N(3(S)-1-Acetamido-4-phcnyl-butan-2-on-3-yl)-3(naphth-2-ylsulfonamido)-benzamid,	
N(1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-3(naphth-2-ylsulfonamido)-benzamid,	
N(1-Methansulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-3(naphth-2-ylsulfonamido)-benzamid,	
3(Naphth-2-ylsulfonamido)-N(1-phenylsulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,	40
N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-3(naphth-2-ylsulfonamido)-benzamid,	
N(3(S)-1-Acetamido-4-phcnyl-butan-2-on-3-yl)-3-phcnylsulfonamido-benzamid,	
N(1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-3-phenylsulfonamido-benzamid,	
N(3(S)-1-Methansulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-4-phenylsulfonamido-benzamid,	
N(1-Methansulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-3-phenylsulfonamido-benzamid,	45
3-Phenylsulfonamido-N(3(S)-1-phenylsulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-benzamid,	
3-Phcnylsulfonamido-N(1-phenylsulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,	
N(3(S)-1-Benzamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-3-phenylsulfonamido-benzamid,	
N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-3-phenylsulfonamido-benzamid,	
N(3(S)-1-Acetamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2-phenyl-benzamid,	50
N(1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-2-phenyl-benzamid,	
N(3(S)-1-Methansulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2-phenyl-benzamid,	
N(1-Methansulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-2-phenyl-benzamid,	
2-Phcnyl-N(3(S)-1-phcnylsulfonylamido-4-phcnyl-butan-2-on-3-yl)-benzamid,	
2-Phenyl-N(1-phenylsulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,	55
N(3(S)-1-Benzamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2-phenyl-benzamid,	
N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-2-phenyl-benzamid,	
2(4(N,N-Dimethylaminomethyl)-phenyl)-N(3(S)-1-phenylsulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-benzamid,	
2(4(N,N-Diethylaminomethyl)-phcnyl)-N(3(S)-1-phcnylsulfonylamido-4-phcnyl-butan-2-on-3-yl)-benzamid,	
N(3(S)-1-Phenylsulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl)-benzamid,	60
N(3(S)-1-Acetamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-3(chinolin-8-ylsulfonamido)-benzamid,	
N(1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-3(chinolin-8-ylsulfonamido)-benzamid,	
3(Chinolin-8-ylsulfonamido)-N(3(S)-1-methansulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-benzamid,	
3(Chinolin-8-ylsulfonamido)-N(1-methansulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,	
3(Chinolin-8-ylsulfonamido)-N(3(S)-1-phenylsulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-benzamid,	65
3(Chinolin-8-ylsulfonamido)-N(1-phenylsulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,	
N(3(S)-1-Benzamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-3(chinolin-8-ylsulfonamido)-benzamid,	
N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-3-phenylsulfonamido-benzamid,	

- 2-(4-(N,N-Dimethylaminomethyl)phenoxy)-N(3(S)-1-phenylsulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2-(4-(N,N-Dimethylaminomethyl)phenoxy)-N(1-phenylsulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2-(4-(N,N-Diethylaminomethyl)phenoxy)-N(3(S)-1-phenylsulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2-(4-(N,N-Diethylaminomethyl)phenoxy)-N(1-phenylsulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,
 5 N(3(S)-1-Phenylsulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(4-pyrrolidin-1-ylmethyl)phenoxy-benzamid,
 N(1-phenylsulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-2(4-pyrrolidin-1-yl)phenoxy-benzamid,
 N(4-Cyclohexyl-1-phenylsulfonylamido-butan-2-on-3-yl)-2(2-(4-(N,N-dimethylaminomethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid,
 N(4-Cyclohexyl-1-phenylsulfonylamido-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-(N,N-diethylaminomethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid,
 10 N(3(S)-1-Acetamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(E-naphtho-2-yl-1-ethenyl)-benzamid,
 N(1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-naphtho-2-yl-1-ethenyl)-benzamid,
 N(3(S)-1-Methansulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(E-naphtho-2-yl-1-ethenyl)-benzamid,
 N(1-Methansulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-naphtho-2-yl-1-ethenyl)-benzamid,
 15 2(E-Naphtho-2-yl-1-ethenyl)-N(3(S)-1-phenylsulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-benzamid,
 2(E-Naphtho-2-yl-1-ethenyl)-N(1-phenylsulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,
 N(3(S)-1-Benzamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(E-naphtho-2-yl-1-ethenyl)-benzamid,
 N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-naphtho-2-yl-1-ethenyl)-benzamid,
 2(E-2-Benzoyl-1-ethenyl)-N(3(S)-1-phenylsulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-benzamid,
 20 N(3(S)-1-Acetamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-6-methyl-4(naphth-2-ylamido)-benzamid,
 N(1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-6-methyl-4(naphth-2-ylamido)-benzamid,
 N(3(S)-1-Methansulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-6-methyl-4(naphth-2-ylamido)-benzamid,
 N(1-Methansulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-6-methyl-4(naphth-2-ylamido)-benzamid,
 6-Methyl-4(naphth-2-ylamido)-N(3(S)-1-phenylsulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-benzamid,
 25 6-Methyl-4(naphth-2-ylamido)-N(1-phenylsulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid,
 N(3(S)-1-Benzamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-6-methyl-4(naphth-2-ylamido)-benzamid,
 N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-6-methyl-4(naphth-2-ylamido)-benzamid,
 3(N(3(S)-4-Phenyl-1-phenylsulfonylamido-butan-2-on-3-yl)-4-carbamoylphenyl)-naphtho[c]pyrimidion,
 3(N(3(S)-1-Benzamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-4-carbamoylphenyl)-naphtho[c]pyrimidion,
 30 3(N(3(S)-1-Acetamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-4-carbamoylphenyl)-naphtho[c]pyrimidion,
 3(N(3(S)-1-Methansulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-4-carbamoylphenyl)-naphtho[c]pyrimidion,
 3(N(1-Phenylsulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-4-carbamoylphenyl)-naphtho[c]pyrimidion,
 3(N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-4-carbamoylphenyl)-naphtho[c]pyrimidion,
 3(N(1-Acetamido-4-phenyl-heptan-2-on-3-yl)-4-carbamoylphenyl)-naphtho[c]pyrimidion,
 35 3(N(1-Methansulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-4-carbamoylphenyl)-naphtho[c]pyrimidion,
 2(N(3(S)-4-Phenyl-1-phenylsulfonylamido-butan-2-on-3-yl)-4-carbamoylphenyl)-benzo[c]phthalimid,
 2(N(3(S)-1-Benzamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-4-carbamoylphenyl)-benzo[c]phthalimid,
 2(N(3(S)-1-Acetamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-4-carbamoylphenyl)-benzo[c]phthalimid,
 2(N(3(S)-1-Methansulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-4-carbamoylphenyl)-benzo[c]phthalimid,
 40 2(N(1-Phenylsulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-4-carbamoylphenyl)-benzo[c]phthalimid,
 2(N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-4-carbamoylphenyl)-benzo[c]phthalimid,
 2(N(1-Acetamido-4-phenyl-heptan-2-on-3-yl)-4-carbamoylphenyl)-benzo[c]phthalimid,
 2(N(1-Methansulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-4-carbamoylphenyl)-benzo[c]phthalimid,
 2(N(3(S)-4-Phenyl-1-phenylsulfonylamido-butan-2-on-3-yl)-3-carbamoyl-6-methyl-phenyl)-benzo[c]phthalimid,
 45 2(N(3(S)-1-Benzamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-3-carbamoyl-6-methyl-phenyl)-benzo[c]phthalimid,
 2(N(3(S)-1-Acetamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-3-carbamoyl-6-methyl-phenyl)-benzo[c]phthalimid,
 2(N(3(S)-1-Methansulfonylamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-3-carbamoyl-6-methyl-phenyl)-benzo[c]phthalimid,
 2(N(1-Phenylsulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-3-carbamoyl-6-methyl-phenyl)-benzo[c]phthalimid,
 2(N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-3-carbamoyl-methyl-phenyl)-benzo[c]phthalimid,
 50 2(N(1-Acetamido-4-phenyl-heptan-2-on-3-yl)-3-carbamoyl-6-methyl-phenyl)-benzo[c]phthalimid,
 2(N(1-Methansulfonylamido-heptan-2-on-3-yl)-3-carbamoyl-6-methyl-phenyl)-benzo[c]phthalimid.

Patentansprüche

- 55 1. Benzamide der allgemeinen Formel I



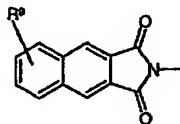
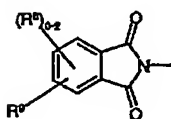
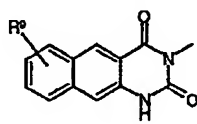
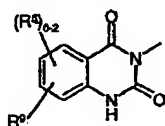
- 65 und ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, E- und Z-Formen, sowie möglichen physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen folgende Bedeutung haben:
 R¹ - C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, wobei eines der C-Atome in dieser Kette mit einem Phenyl-Ring, Cyclohexyl-Ring, Indolyl-Ring und einer SCH₃-Gruppe substituiert sein kann und der Phenyl-Ring seinerseits noch

mit maximal zwei Resten R^4 substituiert ist, wobei R^4 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, - O - C_1 - C_4 -Alkyl, O II, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, $COOH$, COO - C_1 - C_4 -Alkyl, $NIICO$ - C_1 - C_4 -Alkyl, und R^2 NR^3CO - R^5 und NHR^3SO_2 - R^6 sein kann und

R^3 Chlor, Brom, Fluor, C_1 - C_6 -Alkyl, $NHCO$ - C_1 - C_4 -Alkyl, $NHSO_2$ - C_1 - C_4 -Alkyl, NO_2 , - O - C_1 - C_4 -Alkyl, CN, $COOH$, $CONH_2$, COO - C_1 - C_4 -Alkyl, SO_2 - C_1 - C_4 -Alkyl, - SO_2 Ph, SO_2NH - C_1 - C_4 -Alkyl, Jod, SO_2NH_2 und NH_2 bedeutet, und

A aromatische Ringe und heteroaromatische Ringe wie Naphthyl, Chinoliny, Chinoxaly, Benzimidazolyl, Benzot-hienyl, Chinazolyl, Phenyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl und Pyridazyl bedeuten kann, wobei die Ringe noch mit R^9 und bis zu 2 Resten R^8 substituiert sein können, und

B eine Bindung, $(CH_2)_m$, $-(CH_2)_mO$ - $(CH_2)_n$, $-(CH_2)_nS$ - $(CH_2)_m$, $-(CH_2)_nSO$ - $(CH_2)_m$, $-(CH_2)_nSO_2$ - $(CH_2)_m$, - $CH=CH$ -, $-C\equiv C$ -, $-CO-CH=CH$ -, $(CH_2)_nCO$ - $(CH_2)_m$, $(CH_2)_mNHCO$ - $(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_mCONH$ - $(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_mNHSO_2$ - $(CH_2)_n$ -, $NH-CO-CH=CH$ -, $-(CH_2)_mSO_2NH$ - $(CH_2)_n$ -, A-B zusammen auch

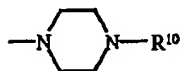


R^5 Wasserstoff und C_1 - C_4 -Alkyl und

R^6 Wasserstoff, Phenyl, Naphthyl, C_1 - C_6 -Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet, wobei ein C-Atom in der Kette mit einem Phenylring substituiert sein kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R^4 substituiert sein kann, und

R^8 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, - O - C_1 - C_4 -Alkyl, OH Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, $COOH$, COO - C_1 - C_4 -Alkyl, - $NIICO$ - C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, $NIICO$ -Phenyl, - $NIISO_2$ - C_1 - C_4 -Alkyl, - $NIISO_2$ -Phenyl, - SO_2 - C_1 - C_4 -Alkyl, Pyridin und SO_2 -Phenyl bedeuten kann,

R^9 Wasserstoff, $-(CH_2)_p$ - R^{12} , wobei R^{12} Pyrrolidin, Morpholin, Piperidin, Homopiperazin - $NR^{10}R^{13}$ und



und R^{10} - C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, und der noch einen Phenyl-Ring tragen kann, der seinerseits mit maximal zwei Resten R^{11} substituiert ist, wobei R^{11} Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, - O - C_1 - C_4 -Alkyl, OII, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, $COOH$, COO - C_1 - C_4 -Alkyl, $NIICO$ - C_1 - C_4 -Alkyl, - $NIISO_2$ - C_1 - C_4 -Alkyl und - SO_2 - C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet; und

R^{13} Wasserstoff und C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, bedeutet und

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet und

m, q unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.

2. Benzamide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei

A Phenyl und Naphthyl bedeutet, die noch mit R^9 substituiert sein können, und

B - SO_2NH -, $-CH=CH$ -, eine Bindung, und $-C\equiv C$ - bedeutet und

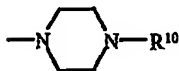
R^1 Ethyl, Propyl, Butyl und Benzyl

R^2 $NH-SO_2$ - R^6 bedeutet und

R^3 Wasserstoff und $COOH$ bedeutet und

R^6 C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt und unverzweigt, und Phenyl bedeutet und

R^9 Wasserstoff, $-(CH_2)_p$ - R^{12} , wobei R^{12} Pyrrolidin, Morpholin, Piperidin, - $NR^{10}R^{13}$ und



und R^{10} - C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, und

R^{13} C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, bedeutet kann.

3. Benzamide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei

A Phenyl und Naphthyl bedeutet, die noch mit R^9 substituiert sein können, und

B - SO_2NH -, $-CH=CH$ -, eine Bindung, und $-C\equiv C$ - bedeutet und

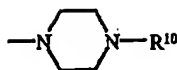
R^1 Ethyl, Propyl, Butyl und Benzyl

R^2 $NHCO$ - R^6 bedeutet und

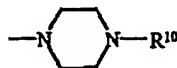
R^3 Wasserstoff und $COOH$ bedeutet und

R^6 C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt und unverzweigt, und Phenyl bedeutet.

R^9 Wasserstoff, $-(CH_2)_p$ - R^{12} , wobei R^{12} Pyrrolidin, Morpholin, Piperidin, - $NR^{10}R^{13}$ und



5 und R^{10} -C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, und
 R^{13} C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, bedeuten kann.
 4. Benzamide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei
 A Phenyl bedeutet, der noch mit R^9 substituiert sein kann, und
 10 B -CH=CH-, bedeutet und der Rest B in ortho-Stellung zum Benzamid der allgemeinen Formel I steht, und
 R^1 Butyl und Benzyl
 R^2 NH-SO₂-R⁶ bedeutet und
 R^3 Wasserstoff bedeutet und
 R^6 C₁-C₄-Alkyl, verzweigt und unverzweigt, und Phenyl bedeutet und
 15 R^9 Wasserstoff, -(CH₂)-R¹², wobei R^{12} Pyrrolidin, Morpholin, Piperidin, -NR¹⁰R¹³ und



20 und R^{10} -C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, und
 R^{13} C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, bedeuten kann.
 5. Verwendung von Benzamiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-4 zur Behandlung von Krankheiten.
 6. Verwendung von Benzamiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-4 als Inhibitoren von Cysteinproteasen.
 25 7. Verwendung nach Anspruch 7 als Inhibitoren von Cysteinproteasen wie Calpain und Cathepsine, insbesondere Calpain I und II und Cathepsine B und L.
 8. Verwendung von Benzamiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-4 zur Herstellung als Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Calpain-Aktivitäten auftreten.
 9. Verwendung von Benzamiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.
 30 10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.
 11. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung von Hirnschlag und Schädel-Hirntrauma.
 12. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung von Alzheimer'schen Krankheit und der Huntington-Krankheit.
 35 13. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung von Epilepsien.
 14. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß dem Anspruch 1-4 zur Herstellung von Arzneimitteln und Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien.
 15. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß dem Anspruch 1-4 zur Herstellung von Arzneimitteln und Behandlung Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien.
 40 16. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß dem Anspruch 1-4 zur Herstellung von Arzneimitteln und Behandlung Schädigungen, die durch Proliferation der glatten Muskelzellen entstehen und Behandlung von Restenosis der Blutbahnen nach Angioplastie.
 17. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß dem Anspruch 1-4 zur Herstellung von Arzneimitteln und Behandlung cerebraler Vasospasmen und coronarer Vasospasmen.
 45 18. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß dem Anspruch 1-4 zur Herstellung von Arzneimitteln und Behandlung.
 19. Verwendung von Benzamiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.
 20. Verwendung von Benzamiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Interleukin-1-Spiegel auftreten.
 50 21. Verwendung von Benzamiden gemäß Anspruch 1-4 zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen.
 22. Arzneimittelzubereitungen zur peroralen, parenteralen und intraperitonealen Anwendung, enthaltend pro Einzeldosis, neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen, mindestens eines Benzamides I gemäß Anspruch 1-4.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.